

Avances en la etiopatogenia de la hipertensión arterial.

Transporte iónico

Antonio Coca y María José Picado

Resumen

En estos últimos años ha existido un renovado interés ante la posibilidad de que algunas formas de la denominada hipertensión arterial (HTA) esencial puedan estar causadas por una alteración en la homeostasis intracelular de algunos iones, particularmente del Na^+ y Ca^{2+} , con las consecuentes implicaciones terapéuticas. Los estudios cinéticos de los sistemas que transportan estos iones a través de las membranas celulares han permitido la detección de distintas anomalías, capaces de caracterizar diferentes subgrupos de hipertensos esenciales, lo que ha permitido establecer que no existe una única anomalía en toda la población hipertensa sino diferentes alteraciones que definen grupos de hipertensos. En este artículo se revisan las diferentes anomalías de transporte de sodio y calcio descritas en los últimos años tanto en animales de experimentación como en la clínica. La heterogeneidad de los pacientes hipertensos respecto a las anomalías del transporte de Na^+ y Ca^{2+} refuerza la hipótesis de que el aumento de las cifras de presión arterial no es más que un denominador común de diversos procesos, actualmente agrupados bajo la denominación sindrómica de hipertensión arterial esencial.

Unidad de Hipertensión. Servicio de Medicina Interna General. Hospital Clínico y Provincial. Facultad de Medicina. Universidad de Barcelona.

Introducción

Toda la evidencia acumulada hasta el momento actual hace suponer que la hipertensión arterial (HTA) esencial se desarrolla por la acción combinada de dos grupos de factores: *factores genéticos* y *factores ambientales* de diversa índole, entre los que se han implicado el excesivo consumo de sal común, o las dietas con un pobre contenido en calcio, magnesio y potasio.

En la última década ha existido un creciente interés ante la posibilidad de que la HTA esencial pueda estar causada por una alteración en la homeostasis intracelular de estos iones, especialmente el Na^+ y el Ca^{2+} . El avance producido en el conocimiento del metabolismo iónico a nivel celular y, más concretamente, de los mecanismos que regulan su transporte a través de las membranas celulares, ha permitido la detección de diversas anomalías caracterizadas por un déficit en la función de las proteínas transportadoras. Estas alteraciones descritas a nivel del metabolismo iónico celular han permitido sentar las bases moleculares de la relación existente entre el consumo de cloruro sódico, calcio, magnesio y potasio, y la HTA esencial.

En este artículo se revisa todo el cúmulo de evidencias que demuestran una relación entre sodio, calcio e hipertensión arterial, así como las anomalías del metabolismo celular de ambos cationes detectadas en los pacientes hipertensos esenciales y su posible implicación en la etiopatogenia de la HTA esencial. La información sobre el metabolismo celular del magnesio y potasio en relación a la HTA es preliminar y escasa, por lo que no se considera en esta revisión.

Primera evidencia: existe una relación entre el excesivo consumo de sal y la hipertensión arterial

El progresivo incremento de las cifras de presión arterial que se observa con el aumento de edad en las poblaciones desarrolladas parece ser un evento filogenético reciente, atribuible en gran parte al uso de sal como aditivo de los

alimentos ¹. Los sistemas metabólicos, enzimáticos y neurohumorales del *homo sapiens* han evolucionado durante los últimos 50.000 años hasta alcanzar su modo de operación actual, al tiempo que la alimentación ha pasado de estar constituida básicamente por frutos y vegetales, irregularmente complementados con carne, a la situación prácticamente opuesta ². En los últimos 5.000 años, el desarrollo de la tecnología necesaria para la obtención de la sal común procedente de las minas o del agua del mar ha permitido al ser humano la conservación de los diferentes alimentos en forma de salazón. En aras a evitar el crecimiento bacteriano y fúngico, la conservación mediante sal común requiere de altas concentraciones de cloruro sódico por gramo de tejido. Probablemente, el paladar de las sucesivas generaciones se ha ido adaptando de manera progresiva a estas altas dosis y su resultado ha sido el uso de sal como apreciado condimento. Este hecho podría ser la explicación de que el consumo habitual de cloruro sódico sea del orden de 10 a 30 veces superior a las necesidades fisiológicas del ser humano ¹. Ambard y Beaujard ³ sugirieron, hace ya más de 80 años, que el excesivo consumo de sal en la dieta podía ser responsable del aumento de las cifras de presión arterial de algunos individuos. Ello supuso el inicio de un largo camino, la «saga de la sal», que todavía hoy recorremos sin vislumbrar su final. Desde entonces, gran número de estudios epidemiológicos ⁴⁻⁶, experimentales ^{7,8} y clínicos ⁹⁻¹¹ han dado soporte a las primeras observaciones y corroborado la inequívoca relación entre el consumo de sal y la hipertensión arterial (HTA) esencial.

Segunda evidencia: la sensibilidad a la sal es un atributo individual y no poblacional

El intento de extrapolar conclusiones emergentes de datos epidemiológicos a experiencias individuales en la clínica ha generado innumerables controversias. Desde un punto de vista general, la

hipótesis «sal-hipertensión» sostiene que la mayoría de los humanos son sensibles a la exposición a la sal. Sin embargo, únicamente algunos individuos responden con descensos de presión frente a la restricción salina, lo que sugiere una susceptibilidad individual a la sal ¹² de modo similar a lo que sucede en el animal de experimentación (8). Al igual que entre los hipertensos esenciales, la hipertensión inducida por excesiva ingesta de sal en la rata Sprague-Dawley es sólo parcialmente reversible cuando se administra una dieta standard en sal, y hasta el 40 % de estas ratas no consiguen normalizar sus cifras de presión ⁸. Los defensores entusiastas de la hipótesis «sal-hipertensión» han sugerido que incluso los casos de HTA esencial que no responden a la dieta hiposódica con descensos tensionales podrían haber sido inicialmente inducidos por exceso de sal en la dieta, análogamente a lo observado en la rata Sprague-Dawley. En cualquier caso, la sensibilidad a la sal no parece ser un atributo general sino una característica individual.

Tercera evidencia: el ion calcio está también implicado en la hipertensión arterial

Contrariamente a la sal común, cuya relación con la HTA se sospecha desde hace casi 100 años, las primeras observaciones que relacionaban el consumo de calcio con el riesgo cardiovascular fueron publicadas hace apenas tres décadas ¹³. Estos trabajos iniciales permitieron demostrar que las comunidades que consumían un agua más dura presentaban índices más bajos de muerte por enfermedad cardiovascular ^{14,15}.

En los últimos años, diversos estudios epidemiológicos ¹⁶⁻²² han identificado el bajo consumo de calcio en la dieta como un factor de riesgo para el desarrollo de la HTA. Esta relación ha persistido incluso después de controlar variables tales como la edad, raza, sexo, peso y consumo de alcohol. Otros factores implicados por dichos estudios, tales como las dietas deficitarias en potasio,

magnesio o fósforo pueden ser explicadas por el hecho de que la principal fuente de calcio de la alimentación es también la principal fuente de estos otros componentes. En líneas generales puede decirse que una persona que consume por término medio una dieta con 300 mg diarios de calcio tiene un riesgo para el desarrollo de HTA entre un 11 % y un 14 % superior a otro de su misma edad, sexo y raza que consuma 1.200 mg diarios ¹⁶.

A esta evidencia de tipo epidemiológico hay que añadir otra derivada de la existencia de algunos trastornos del metabolismo del calcio detectados en pacientes y animales afectados de HTA primaria. Entre ellos, el más importante es el hallazgo de unos niveles bajos de calcio iónico sérico ^{23,24}. Un estudio de Erne et al. ²⁵ demostró una disminución del calcio sérico total en los pacientes hipertensos mientras que, paradójicamente, en algunos otros se puso en evidencia una correlación positiva entre los valores de presión arterial y el calcio sérico ¹⁷. Estas observaciones contradictorias podrían ser debidas a la falta de corrección, en estos últimos, de la relativa hemoconcentración presente en muchos pacientes hipertensos, de modo que el aumento de los niveles de calcio sérico total serían reflejo del aumento de la concentración de albúmina ¹⁸. Tal como lógicamente podrían predecir unos niveles de calcio iónico sérico bajo, los niveles de hormona paratiroidea se han encontrado elevados en pacientes hipertensos ^{19,26}. En estos estudios, el aumento de la hormona paratiroidea se asociaba a un aumento en la excreción urinaria de AMP cíclico ^{19,26}. Otro indicador de la alteración del metabolismo cálcico, el descenso en los niveles de fosfato sérico, ha sido observado en la HTA esencial ^{19,23,27,28} al tiempo que la existencia de una correlación inversa entre niveles de fósforo y valores de presión arterial ²⁷.

Paradójicamente, algunos estudios han objetivado un aumento de la excreción urinaria de calcio en los pacientes hipertensos ^{19,26} y en un trabajo con casi 10.000 individuos se demostró una relación directa entre los valores de presión

arterial y la excreción urinaria de calcio ²⁹. Estos hallazgos, que contradicen a los anteriores, no han sido totalmente explicados. No obstante, una observación de McCarron et al. ³⁰ en el sentido de que bajas cantidades de calcio ingerido en la dieta se corresponden con altas cantidades de calcio excretado en la orina, hace pensar que el aumento en la excreción urinaria de calcio podría ser reflejo de un aumento de la absorción intestinal o de un defecto en la capacidad reabsortiva renal.

Otra evidencia adicional que relaciona el calcio con la HTA deriva de los estudios terapéuticos del grupo de McCarron ³⁰ en los que se demuestra un descenso tensional de casi la mitad de pacientes hipertensos esenciales tras ser sometidos a tratamiento con suplementos de calcio.

En resumen, los datos de los que disponemos hasta la actualidad distan mucho de ser concluyentes por lo que respecta a la existencia de una clara relación entre un trastorno subyacente del metabolismo del calcio y la etiopatogenia de la HTA esencial. En este sentido, al igual que ocurrió hace algunos años con el sodio, la mayor evidencia que implica dicha alteración como causa de la HTA ha surgido de los estudios a nivel del metabolismo celular de este catión.

Mecanismos del efecto presor de las anomalías del transporte de sodio y calcio a nivel celular

La evidencia epidemiológica, experimental y clínica ha supuesto el fundamento, justificación y punto de partida de toda la investigación encaminada a dilucidar los mecanismos presores del sodio y del calcio.

Respecto al efecto presor del sodio, si bien la investigación inicial se enfocó hacia el estudio del Na⁺ extracelular, los intentos de demostrar un aumento de su concentración plasmática que explicara satisfactoriamente la expansión del volumen del líquido extracelular (LEC) no aportaron los resultados esperados, lo que indujo a gran número de investigadores a profundizar en el conocimien-

to de su metabolismo celular, de sus movimientos a través de las membranas y de su relación con otros iones, como un posible camino para la comprensión de la relación «sal-hipertensión» a nivel molecular.

Los investigadores tienen todavía planteados diversos interrogantes en el análisis de la relación «sal-hipertensión»: ¿Cómo ejerce el cloruro de sodio su efecto presor?, ¿afecta por igual a todos los hipertensos?, ¿existe una relación cuantitativa o cualitativa?, ¿existe un único o varios mecanismos presores?, ¿es el sodio el elemento determinante o se limita a ser un mensajero de otro ion?, ¿cuál es su célula o células diana? Aunque algunas de estas cuestiones han sido parcialmente aclaradas por la investigación biomédica de la última década, otras continúan siendo objeto de meras especulaciones.

La hipótesis de que la HTA esencial podía estar relacionada con alteraciones del contenido intracelular de Na^+ fue sugerida por vez primera por Tobian y Binion³¹ en 1952. En exámenes postmortem, estos autores detectaron un aumento del contenido intracelular de Na^+ en las fibras musculares lisas de arteria renal procedente de individuos hipertensos esenciales. Desde entonces y hasta nuestros días se han confirmado algunos de los resultados iniciales y se han caracterizado diferentes anomalías genéticas de los sistemas enzimáticos que catalizan el transporte de Na^+ a través de las membranas celulares³². Asimismo, se ha podido detectar la presencia de sustancias plasmáticas circulantes capaces de modular la actividad de estos sistemas en los hipertensos esenciales³². A pesar de que la gran profusión de datos referidos en la literatura médica muestran en ocasiones resultados contradictorios, en la mayoría de los casos, las anomalías descritas tienden a provocar aumentos en la concentración intracelular de Na^+ ³³.

La HTA esencial es una entidad clínica mediada eminentemente por un aumento de las resistencias periféricas, lo que en gran medida es debido al aumento del tono de la fibra muscular lisa vascular. La dificultad que supone el acceso a

estas fibras en los pacientes hipertensos, así como los problemas éticos que plantea, han condicionado la utilización de células hemáticas circulantes en la investigación clínica, especialmente hematíes, por su fácil obtención y manipulación. Aunque estas células no se hallan directamente implicadas en los mecanismos que regulan la presión arterial, su estudio debe considerarse como un modelo de lo que ocurre en otros lugares del organismo. Es de destacar al respecto, que la mayoría de los sistemas de transporte transmembranario de Na^+ son comunes a todas las células del organismo y que las alteraciones halladas en hematíes y leucocitos han podido reproducirse en fibras musculares lisas vasculares, células del túbulo renal y neuronas noradrenérgicas procedentes de animales de experimentación.

Mecanismos y sistemas de transporte transmembranario de Na^+

Cabe recordar que en los hematíes y demás células no epiteliales, la concentración intracelular de Na^+ está regulada fundamentalmente por dos grupos de sistemas de transporte: los responsables de su entrada en la célula y los determinantes de su extrusión al medio extracelular³⁴⁻³⁶. Por un lado, la difusión pasiva es responsable de un flujo neto de entrada de Na^+ al interior de la célula y de un flujo neto de salida de K^+ . Ambos iones se mueven a favor de gradiente electroquímico sin que se requiera, por tanto, consumo energético para su transporte. Además, hasta un 80 % de la entrada de Na^+ a la célula puede estar mediada por el Intercambiador $\text{Na}^+\text{-H}^+$ y por el Intercambiador $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ dependiente de Na^+ , sistemas por otra parte implicados en la regulación del pH intracelular. El Contratraste $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ intercambia, en condiciones fisiológicas, una molécula de Na^+ intracelular por otra extracelular sin generar, por tanto, cambios netos en la concentración de Na^+ a ambos lados de la membrana eritrocitaria. Sin embargo, dado que el Li^+ y probablemente el H^+ pueden sustituir

al Na^+ en este sistema, un intercambio de Na^+ por H^+ mediado por el Contratraste Na^+-Li^+ podría ser el responsable de una parte de la reabsorción de Na^+ a nivel del túbulo contorneado proximal del riñón. En estas condiciones, la actividad del sistema generaría una ganancia neta de Na^+ por parte del organismo. Frente a los diferentes mecanismos de entrada de Na^+ al interior de la célula, la ATPasa Na^+-K^+ , sensible a la ouabaina y conocida como «Bomba de sodio», promueve un flujo neto de Na^+ al exterior de la célula mediante el intercambio de 3Na^+ por 2K^+ . Este sistema utiliza la energía procedente de la hidrólisis del ATP y genera un gradiente electroquímico a ambos lados de la membrana. Además, en la homeostasis del Na^+ interviene otro sistema de transporte, el Cotransporte $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{Cl}^-$, sensible a la furosemida y bumetanida, que es responsable de pequeños flujos acoplados de estos iones hacia el exterior de la célula.

Este sistema actúa como mecanismo regulador de los pequeños desequilibrios iónicos que pudieran generarse como consecuencia de la acción de los demás sistemas y actúa como una «Bomba de sodio de baja capacidad». El perfecto equilibrio entre la acción de estos diferentes sistemas de transporte determina en todo momento la concentración intracelular de Na^+ (figura 1).

Mecanismos y sistemas de transporte transmembranario de Ca^{2+}

El Ca^{2+} penetra en el citosol celular desde el medio extracelular y desde el retículo endo(sarco)plásmico (RS) a través de canales propios, cuyo control depende de receptores específicos, de mensajeros intracelulares o de cambios en el potencial de membrana, dando lugar a un aumento transitorio de su con-

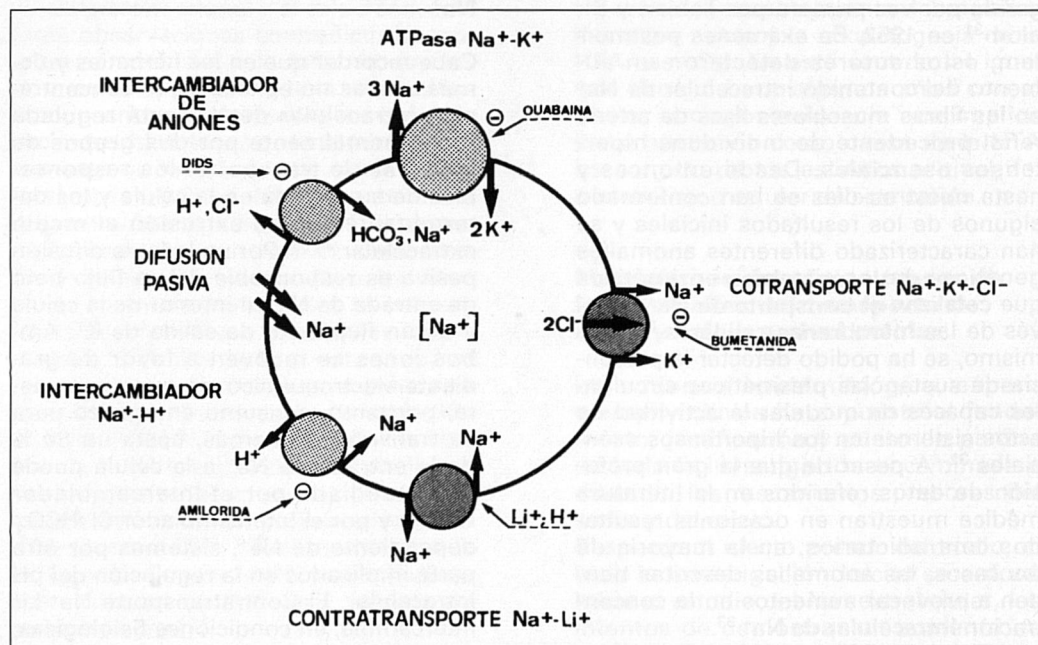


Figura 1. Principales sistemas de transporte de Na^+ en el hematíe. La ATPasa Na^+-K^+ extruye Na^+ contragradiante gracias a la energía que aporta la hidrólisis del ATP. Su acción genera un gradiente electroquímico a favor del cual penetra el Na^+ por difusión pasiva. Además, la entrada de Na^+ a la célula está mediada por el Intercambiador Na^+-H^+ y por el Intercambiador $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ Na^+ -dependiente, sistemas por otra parte implicados en la regulación del pH intracelular. El Contratraste Na^+-Li^+ intercambia Na^+ intracelular por Na^+ extracelular. En este sistema el Li^+ y probablemente el H^+ pueden sustituir al Na^+ . El Cotransporte $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{Cl}^-$ extruye Na^+ en una cuantía notablemente inferior a la ATPasa y contribuye a regular la concentración de Na^+ intracelular.

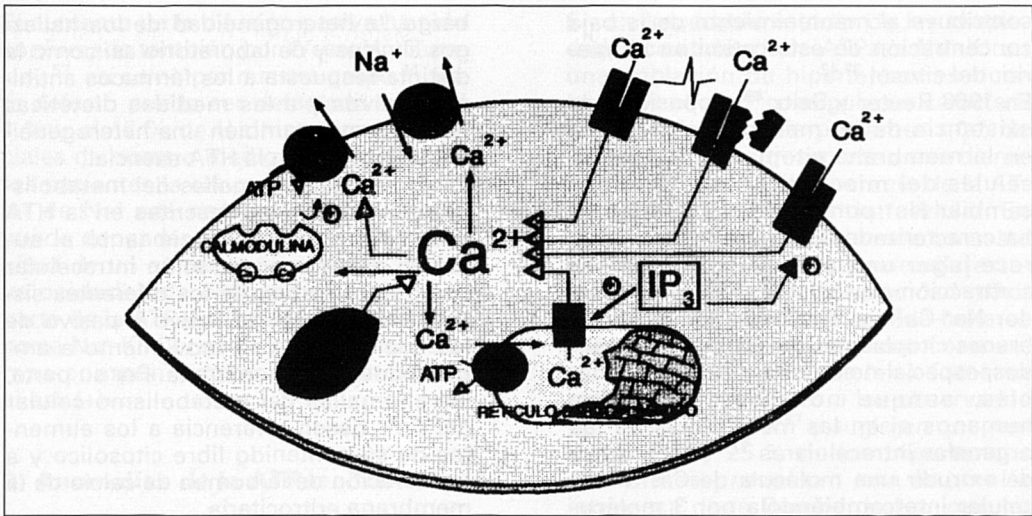


Figura 2. Principales sistemas de transporte de Ca^{2+} en la fibra muscular lisa arteriolar. El Ca^{2+} penetra en el citosol celular desde el medio extracelular, la mitocondria y el retículo endo(sarco)plásmico a través de canales propios, cuyo control depende de receptores específicos, de mensajeros intracelulares como el inositol-trifosfato (IP_3) o de cambios en el potencial de membrana, dando lugar a un aumento de su concentración citosólica. Tras ejercer su acción, el Ca^{2+} es recaptado al interior del retículo sarcoplásmico por la ATPasa $\text{Ca}^{2+}\text{-Mg}^{2+}$ o Bomba de Ca^{2+} y extraído simultáneamente al medio extracelular por la Bomba de Ca^{2+} y el Intercambiador $\text{Na}^{+}\text{-Ca}^{2+}$.

centración citosólica ³⁷. Tras ejercer su acción es extraído de nuevo al medio extracelular y recaptado al interior del retículo endo(sarco)plásmico por sistemas de transporte activo (figura 2). La concentración de Ca^{2+} extracelular es de aproximadamente 1 mmol/litro, mientras que en el interior de la célula el Ca^{2+} libre citosólico alcanza concentraciones 10.000 veces inferiores, de rango nanomolar (100 a 200 nmol/litro). Existe por tanto un gradiente transmembranario extraordinariamente elevado ³⁷. No sólo la membrana citoplasmática regula el Ca^{2+} intracelular, pues las membranas mitocondriales y las del RS juegan un importante papel en la homeostasis cálcica. En el interior de la matriz mitocondrial se acumula calcio, en forma de compuestos no iónicos con fosfato y ATP ³⁸. Por su parte, el RS juega un importante papel en la regulación del Ca^{2+} citosólico y en la contracción de las fibras musculares, en particular en la contracción cíclica de la célula miocárdica ^{37,39}. Este retículo sirve como fuente del Ca^{2+} necesario para iniciar una respuesta dependiente del catión, pero no es un compartimiento encargado de re-

gular constantemente su concentración intracelular. Es fundamentalmente la membrana citoplasmática la responsable de la homeostasis del Ca^{2+} , lo que consigue merced a unos sistemas de transporte capaces de extraerlo al medio extracelular y mantener el gradiente transmembranoso. Dos son los principales sistemas de transporte de Ca^{2+} a través de dicha membrana celular: La ATPasa $\text{Ca}^{2+}\text{-Mg}^{2+}$ o Bomba de Ca^{2+} constituye el mecanismo básico para mantener el gradiente transmembranario de Ca^{2+} . La proteína responsable se encuentra en el interior del espesor de las membranas citoplasmática y del RS. La Bomba de Ca^{2+} utiliza la energía producida por la hidrólisis del ATP y se estimula por la acción de una proteína citosólica, la calmodulina ^{40,41}. La acción de la ATPasa $\text{Ca}^{2+}\text{-Mg}^{2+}$ provoca la salida de Ca^{2+} al exterior de la célula y su reincorporación al RS. No obstante, si bien posee una gran afinidad para el Ca^{2+} intracelular no es capaz de transportarlo en grandes cantidades. Ello hace que su función sea principalmente la de extrudir de manera constante pequeñas cantidades de Ca^{2+} , por lo que

contribuye al mantenimiento de la baja concentración de este catión en el interior del citosol^{37,42}.

En 1968 Reuter y Seitz⁴³ propusieron la existencia de un mecanismo presente en la membrana citoplasmática de las células del miocardio capaz de intercambiar Na^+ por Ca^{2+} . Este sistema se ha caracterizado en varios tejidos y parece jugar un papel primordial en la contracción muscular³⁷. El Intercambiador $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$ se encuentra en las membranas citoplasmáticas de múltiples tejidos, especialmente de las células excitables, aunque no en los hematíes humanos ni en las membranas de las organelas intracelulares^{37,42,44}. Es capaz de extrudir una molécula de Ca^{2+} intracelular intercambiándola por 3 moléculas de Na^+ procedentes del exterior, por lo que produce un influjo neto de cargas positivas y genera un gradiente electroquímico a ambos lados de la membrana. Este sistema tiene la facultad de actuar en ambos sentidos, lo que depende de las concentraciones de Na^+ y Ca^{2+} intra y extracelulares. Al contrario de lo que sucede con la Bomba de Ca^{2+} , el Intercambiador $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$ es un mecanismo de baja afinidad para el Ca^{2+} pero con una gran capacidad de estimulación, lo que le convierte en el principal mecanismo de extrusión de Ca^{2+} tras el aumento masivo que tiene lugar con la despolarización en el citosol de las células excitables. No se han identificado hasta el momento los mecanismos fisiológicos que regulan este sistema de transporte aunque es conocido que algunas sustancias farmacológicas pueden inhibirlo, especialmente algunos derivados de la amilorida⁴⁵.

Anomalías del metabolismo celular del Na^+ y Ca^{2+} descritas en la hipertensión arterial esencial

Los estudios de transporte iónico en la HTA esencial se realizaron inicialmente utilizando técnicas sencillas de flujos transmembranarios y con la hipótesis de que se trataba de una entidad homogénea en la que era posible definir una única anomalía de transporte. Sin em-

bargo, la heterogeneidad de los hallazgos clínicos y de laboratorio así como la distinta respuesta a los fármacos antihipertensivos y a las medidas dietéticas hacían prever también una heterogeneidad molecular en la HTA esencial.

Las diferentes anomalías del metabolismo celular del Na^+ descritas en la HTA esencial hacen referencia tanto al aumento de su concentración intracelular como a trastornos de los diferentes sistemas de transporte activo y pasivo de los que depende su movimiento a ambos lados de la membrana. Por su parte, las anomalías del metabolismo celular del Ca^{2+} hacen referencia a los aumentos de su contenido libre citosólico y a la alteración de la bomba de calcio de la membrana eritrocitaria.

1) Aumento de la concentración intracelular de Na^+

En 1960, Losse et al⁴⁶ demostraron un aumento del contenido de Na^+ en eritrocitos de hipertensos esenciales. Desde entonces, numerosos autores han corroborado estos hallazgos tanto en pacientes hipertensos⁴⁷⁻⁴⁹ como en ratas hipertensas espontáneas⁵⁰, e incluso en individuos normotensos con antecedentes de HTAe en familiares de primer grado⁵¹. No obstante, dado que el metabolismo celular del Na^+ depende básicamente de sus sistemas de transporte transmembranario, el aumento del contenido intracelular debe ser secundario a alguna anomalía en estos sistemas.

2) Aumento de la difusión pasiva de Na^+

Garay y Nazaret⁵² demostraron la existencia de un aumento del flujo de entrada de Na^+ por difusión pasiva en eritrocitos de algunos hipertensos esenciales, y consiguieron caracterizar un subgrupo de pacientes cuyos valores de difusión pasiva eran claramente superiores a los límites más altos de la normalidad. El defecto de permeabilidad pasiva que presentaban los hematíes de estos pacientes ha sido definido como anomalía «Leak (+)».

El aumento de la difusión pasiva ha sido confirmado también por Wessels y Zumkley⁵³, así como por nuestro grupo⁵⁴. Este defecto puede ser detectado entre el 1 % y el 12 % de los hipertensos esenciales de nuestro medio⁵⁴. El que en estos pacientes la concentración intracelular de Na^+ sea normal o esté elevada, puede depender de la existencia y magnitud de un aumento simultáneo de las velocidades de extrusión de Na^+ por parte de la ATPasa $\text{Na}^+\text{-K}^+$ y del Cotransporte $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-Cl}^-$, que actúan como sistemas compensadores de la anomalía «Leak (+)».

3) Anomalías de la ATPasa $\text{Na}^+\text{-K}^+$

La Bomba de sodio se halla presente en virtualmente todas las membranas del organismo y el flujo de Na^+ de ella dependiente puede variar por la acción de sustancias moduladoras de su actividad, por modificaciones en el número de unidades proteicas de Bomba de la membrana celular, o por alteraciones de la afinidad de la bomba por el Na^+ intracelular.

El intento de identificar una sustancia natriurética «ouabaína-like» y su implicación en la génesis de la HTA esencial ha sido un hecho constante en la literatura médica. En los últimos años ha existido un renovado interés por el aislamiento y caracterización de inhibidores circulantes de la ATPasa $\text{Na}^+\text{-K}^+$, que ha culminado con la reciente purificación e identificación estructural de una sustancia endógena presente en el plasma humano a niveles subnanomolares, que se fija a los receptores de los glicósidos digitálicos con alto grado de afinidad y es indiferenciable de la ouabaína. Esta sustancia «ouabaína-like» humana inhibe la ATPasa $\text{Na}^+\text{-K}^+$ y la entrada de $^{86}\text{Rb}^+$ a la célula disminuyendo la velocidad máxima de la ATPasa $\text{Na}^+\text{-K}^+$, por lo que sería responsable de una anomalía adquirida de la Bomba de Na^+ . El que las mayores concentraciones de esta sustancia hayan sido detectadas en las suprarrenales sugiere que estas glándulas y no el hipotálamo son la fuente del compuesto circulante⁵⁵.

En un impecable estudio de las propiedades cinéticas de la ATPasa $\text{Na}^+\text{-K}^+$ en una población de hipertensos esenciales, Díez et al.⁵⁶ consiguieron caracterizar un subgrupo de pacientes que, de manera estable, presentaban una disminución de la afinidad aparente de la ATPasa $\text{Na}^+\text{-K}^+$ para el Na^+ intracelular. En la mayoría de los hipertensos con este defecto, definido como anomalía estable « Na^+ Bomba (-)», la velocidad máxima de la ATPasa $\text{Na}^+\text{-K}^+$ puede hallarse aumentada como mecanismo compensador (anomalía «Bomba (+)»). Estos resultados son similares a los observados por nuestro grupo⁵⁷ y sugieren que, entre el 8 % y 25 % de los hipertensos esenciales presentan una anomalía intrínseca de la Bomba de Na^+ que no depende de la presencia de un inhibidor circulante. Esta anomalía estable implica la necesidad de mayores cifras de Na^+ intracelular para conseguir el mismo nivel de estimulación que un individuo normal.

4) Anomalías del Cotransporte $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-Cl}^-$

En 1979, Garay y Meyer⁵⁸ pudieron demostrar un descenso de la actividad de este sistema en hipertensos esenciales. Estos hallazgos fueron confirmados por los mismos autores, tanto al estudiar la actividad en condiciones basales como en eritrocitos sometidos a una sobrecarga salina^{52,59}. Existen marcadas diferencias raciales y parece evidente que en la raza negra se distribuye el mayor porcentaje de individuos con un Cotransporte anormalmente bajo^{60,61}.

Posteriormente, Garay et al.⁶² pudieron demostrar la existencia de un subgrupo de pacientes con una anomalía del Cotransporte consistente en una disminución de la afinidad aparente del sistema para el Na^+ intracelular. Este defecto estable fue definido como anomalía «Co (-)» y se detecta entre el 18 % y 39 % de los pacientes⁶³. Al igual que la anomalía «Bomba (-)» determina una dificultad en la extrusión de Na^+ , pues se requieren mayores concentraciones intracelulares del catión para conseguir un nivel

de estimulación similar al del individuo normal. En los hipertensos con la anomalía «Co (-)» la velocidad máxima del sistema puede estar aumentada como mecanismo compensador (anomalía «Co (+)»), ser normal o estar disminuida.

5) Anomalías del Contratransporte $\text{Na}^+\text{-Li}^+$

En 1980, Canessa et al. ⁶⁴ demostraron un aumento de la actividad del Contratransporte $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ en los pacientes afectados de HTA esencial. La mayoría de investigadores han corroborado el aumento de la velocidad máxima de este sistema en la población de HTA esenciales ⁶⁴⁻⁶⁹, así como en individuos normotensos con historia familiar de HTA ⁷⁰. La proporción de hipertensos que presenta esta anomalía, definida como anomalía «Contra (+)», es extremadamente variable y viene influenciada por la raza, la edad y la existencia de historia familiar de HTA ^{71,72}. En nuestro medio es una de las anomalías más frecuentes y afecta entre el 26 % y 49 % de los hipertensos esenciales ^{73,74}.

6) Anomalías del Intercambiador $\text{Na}^+\text{-H}^+$

Livne et al. ⁷⁵ describieron en 1987 la existencia de un aumento de la actividad del Intercambiador $\text{Na}^+\text{-H}^+$ tras sobrecarga ácida en plaquetas de hipertensos esenciales, hallazgos que fueron confirmados posteriormente por otros autores en el mismo modelo celular ⁷⁶. La actividad del Intercambiador plaquetar se correlaciona con las cifras de presión arterial diastólica y su hiperactividad se ha detectado en hipertensos de diversas razas, concretamente en los de raza blanca y negra ⁷⁶, al contrario de lo que sucede con la hiperactivación del Contratransporte $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ eritrocitario, prácticamente inexistente entre los hipertensos de raza negra ^{71,72}. También en el modelo celular eritrocitario se ha detectado la hiperactivación del Intercambiador $\text{Na}^+\text{-H}^+$ en hiperten-

sos esenciales. Este defecto definido como anomalía «Proton (+)» ha sido detectada entre el 20 % y 80 % de los pacientes según diferentes investigadores ⁷⁷⁻⁸⁰. En nuestro medio la prevalencia de la anomalía «Proton (+)» eritrocitaria entre los hipertensos esenciales es del 60 % ⁷⁸. Estos pacientes representan un subgrupo con características clínicas y biológicas bien definidas, tales como un mayor índice de masa ventricular izquierda, la tendencia a presentar valores más elevados de glucemia basal, y un particular perfil lipídico caracterizado por cifras superiores de colesterol total, LDL-colesterol y triglicéridos ⁷⁸. No se sabe con certeza si la hiperactividad del Intercambiador está genéticamente determinada o es un epifenómeno en el curso de la enfermedad hipertensiva, aunque algunas observaciones recientes sugieren la última posibilidad ⁸⁰.

7) Anomalías del Intercambiador $\text{Cl}^-\text{/HCO}_3^-$

Recientemente, Díez et al. ⁸¹ han observado que la actividad eritrocitaria del Intercambiador $\text{Cl}^-\text{/HCO}_3^-$ dependiente del Na^+ está anormalmente elevada en un subgrupo de hipertensos esenciales, que supone el 23 % del total de los pacientes. Esta alteración del transporte transmembranario de sodio, que ha sido definida como anomalía «Anion (+)», permanece estable a lo largo de la evolución de la enfermedad. Al analizar las posibles características diferenciales de los pacientes portadores de esta anomalía respecto a los hipertensos con una actividad normal del Intercambiador $\text{Cl}^-\text{/HCO}_3^-$, estos mismos autores ⁸² observan una frecuencia superior de historia familiar de hipertensión, así como niveles inferiores de HDL-colesterol y superiores de aldosterona plasmática en los pacientes con la anomalía «Anion (+)» eritrocitaria, sugiriendo el que estos individuos pueden representar un subgrupo particular entre los hipertensos esenciales.

8) Anomalías del contenido intracelular de Ca^{2+}

El contenido intracelular de Ca^{2+} es considerablemente más difícil de medir que el de Na^+ , no sólo debido a su menor concentración sino también a la existencia de mecanismos intracelulares de tamponamiento de Ca^{2+} . Tanto en pacientes como en animales con HTA primaria, se ha detectado un contenido intraplaquetario de Ca^{2+} superior al de sus homólogos normotensos mediante la utilización del colorante Fura-2. Estos hallazgos han sido también observados en otras células sanguíneas como hematíes⁸³ y leucocitos⁸⁴. En un estudio de Erne et al.²⁵ pudo observarse una clara correlación directa entre el contenido de Ca^{2+} y la presión arterial, así como el hecho de que el descenso tensional que seguía al tratamiento antihipertensivo corría paralelo a una disminución en la concentración intracelular de Ca^{2+} .

9) Anomalías de la ATPasa Ca^{2+} - Mg^{2+}

Las alteraciones en el contenido de Ca^{2+} se han relacionado con anomalías en su transporte a través de la membrana celular y, más concretamente, con anomalías en la ATPasa Ca^{2+} - Mg^{2+} . Así, Postnov et al.⁸⁵ fueron los primeros en describir una deficiente captación de Ca^{2+} por las membranas de hematíes de pacientes hipertensos. Desde entonces se han descrito diversas alteraciones de este sistema, algunas de ellas contradictorias.

Cabe destacar el hallazgo de una disminución del Ca^{2+} unido a la superficie interna de la membrana citoplasmática, tanto en pacientes hipertensos como en ratas hipertensas espontáneas⁸⁶. Asimismo, se ha observado una disminución de la capacidad de la calmodulina para activar a la ATPasa^{87,88}, si bien la concentración de calmodulina es normal en estos pacientes. Vicenzi et al.⁸⁹ han objetivado una disminución de la actividad basal de la ATPasa Ca^{2+} - Mg^{2+} en pacientes hipertensos, si bien la esti-

mulación por la calmodulina no difería entre hipertensos y normotensos. Recientemente, De la Sierra et al.⁹⁰ han definido la existencia de un subgrupo de hipertensos, aproximadamente el 25 %, caracterizado por la presencia de un aumento en la constante de disociación de la ATPasa para el Ca^{2+} intracitosólico, lo que refleja una disminución de la afinidad del sistema por su sustrato. A estos individuos se les ha definido como hipertensos « Ca^{2+} Bomba (-)».

Clasificación de las anomalías de transporte iónico en la hipertensión arterial esencial desde el punto de vista patogenético

De acuerdo a su significado fisiopatológico⁹¹, las diferentes anomalías pueden ser clasificadas en tres categorías (Tabla I):

- *Anomalías estables*: se trata de defectos que preceden al desarrollo de la hipertensión arterial y no son modificados por la historia natural del proceso hipertensivo, aunque sí pueden serlo por el tratamiento antihipertensivo. Estas anomalías se detectan en los hipertensos adultos con la enfermedad ya establecida y en algunos de sus hijos normotensos, lo que sugiere su origen genético. Asimismo, tales anomalías pueden ser también detectadas a lo largo de toda la vida en algunas cepas de ratas hipertensas espontáneas.

- *Anomalías compensadoras*: se trata de aumentos de la actividad de algunas proteínas transportadoras de la membrana eritrocitaria, que se desarrollan como un mecanismo de compensación de las anomalías estables. El resultado de tal fenómeno compensador puede ser la prevención de aumentos transitorios o permanentes del contenido intracitocitario del catión.

- *Anomalías adquiridas*: se trata de alteraciones de transporte inducidas directa o indirectamente por el aumento de las cifras de presión arterial. Suelen reflejar la acción de sustancias plasmáticas circulantes «ouabaina-like» y «bumetanida-like» capaces de inhibir la velocidad máxima de la Bomba de sodio y del Co-transporte Na^+ - K^+ - Cl^- .

TABLA I.
CLASIFICACIÓN DE LAS ANOMALÍAS DE TRANSPORTE IÓNICO DETECTADAS EN HEMATÍES DE HIPERTENSOS ESENCIALES

ANOMALÍAS ESTABLES

Anomalías de regulación: «R (-)»

Na⁺ Bomba (-): disminución de la afinidad de la ATPasa Na⁺-K⁺ para el Na⁺ intracelular.
Co (-): disminución de la afinidad del Cotransporte Na⁺-K⁺-Cl⁻ para el Na⁺ intracelular.
Ca²⁺ Bomba (-): disminución de la afinidad de la ATPasa Ca²⁺-Mg²⁺ para el Ca²⁺ citosólico.

Anomalías de translocación: «V (+)»

Co (+): aumento de la velocidad máxima del Cotransporte Na⁺-K⁺-Cl⁻.
Contra (+): aumento de la velocidad máxima del Contratransporte Na⁺-Li⁺.
Proton (+): aumento de la velocidad máxima del Intercambiador Na⁺-H⁺.
Anion (+): aumento de la velocidad máxima del Intercambiador Cl⁻/HCO₃⁻ Na⁺-dependiente.
Leak (+): aumento de la permeabilidad pasiva al Na⁺.

ANOMALÍAS COMPENSADORAS

Anomalías de translocación: «V (+)»

Na⁺ Bomba (+): aumento de la velocidad máxima de la ATPasa Na⁺-K⁺.
Co (+): aumento de la velocidad máxima del Cotransporte Na⁺-K⁺-Cl⁻.
Ca²⁺ Bomba (+): aumento de la velocidad máxima de la ATPasa Ca²⁺-Mg²⁺.

ANOMALÍAS ADQUIRIDAS

Anomalías de translocación: «V (-)»

Na⁺ Bomba (-): disminución de la velocidad máxima de la ATPasa Na⁺-K⁺.
Co (-): disminución de la velocidad máxima del Cotransporte Na⁺-K⁺-Cl⁻.

En cada una de las tres categorías, dependiendo del comportamiento y respuesta de los diferentes sistemas de transporte frente a los incrementos del contenido intracelular de Na⁺ y Ca²⁺, los defectos pueden ser subclasificados desde el punto de vista cinético en:

- *Anomalías de regulación (R)*: se caracterizan desde el punto de vista cinético por presentar una disminución de la afinidad aparente de la proteína transportadora para el Na⁺ o Ca²⁺ intracelular. Garay⁹¹ sugiere el calificativo de anomalías «R (-)» para expresar el descenso de afinidad por el sustrato (Na⁺ o Ca²⁺ intracelular) y, por tanto, de la capacidad reguladora de la proteína.

- *Anomalías de translocación (V)*: se caracterizan por cambios en la velocidad de translocación de los iones transportados a ambos lados de la membrana. Esta modificación de la velocidad de intercambio se analiza determinando la velocidad máxima (V_{max}) del sistema. Los aumentos de la velocidad máxima (anomalías V (+)) o sus descensos (anomalías V (-)) pueden obedecer a modificaciones de la velocidad de translocación de cada unidad de transporte, o a cambios cuantitativos en el número de

unidades de proteína transportadora por superficie de membrana.

Implicaciones fisiopatológicas de las anomalías de transporte iónico

Ya hemos comentado que las anomalías estables de regulación («R (-)») se caracterizan desde el punto de vista cinético por presentar una disminución de la afinidad aparente de la proteína transportadora para el Na⁺ o Ca²⁺ intracelular. Por tanto, tales anomalías implican la necesidad de mayores cifras de Na⁺ o Ca²⁺ intracelular para conseguir un nivel de estimulación similar al de un individuo normal. El resultado final es el aumento de las concentraciones de estos iones en determinadas células, fibras musculares lisas arteriolares y neuronas noradrenérgicas.

Las anomalías estables de translocación determinan una ganancia neta de Na⁺ por las células no epiteliales, tales como fibras musculares lisas arteriolares y neuronas noradrenérgicas, o un aumento de la reabsorción renal de Na⁺ con la consiguiente expansión del volumen del LEC y liberación de sustancias natriuréticas.

ticas inhibitoras de la Bomba de sodio o del Cotransporte.

Las anomalías compensadoras suponen incrementos de la velocidad máxima de translocación de la Bomba de Na^+ , Cotransporte $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-Cl}^-$, o Bomba de Ca^{2+} . Estas anomalías pretenden compensar otros defectos estables en aras a evitar los incrementos de las concentraciones intracelulares de sodio o calcio. No obstante, es probable que tales hiperactivaciones sólo sean capaces de compensar la anomalía estable en condiciones basales, es decir, con una dieta pobre en sodio. Por el contrario, frente a una sobrecarga salina capaz de inducir la liberación de factores natriuréticos «ouabaina-like» o «bumetanida-like» en respuesta a la expansión del volumen del LEC⁹², los bloqueos de la Bomba de Na^+ y del Cotransporte $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-Cl}^-$ (anomalías adquiridas) en la fibra muscular lisa arteriolar determinarían un aumento de su contenido intracelular de Na^+ .

Relación entre el aumento de la concentración intracelular de Na^+ y el tono vascular

Hemos revisado la existencia de diversas anomalías del transporte transmembranario de Na^+ que, en conjunto, tienden a aumentar su concentración intracelular o a provocar una expansión del LEC. En cualquier caso, esto último supone un estímulo para la secreción de un inhibidor circulante de la ATPasa $\text{Na}^+\text{-K}^+$ y probablemente del Cotransporte $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-Cl}^-$, por lo que el resultado final será también el aumento de la concentración intracelular de Na^+ .

El aumento del tono vascular depende del incremento de la concentración intracelular de Na^+ es el punto clave que permite relacionar las alteraciones del transporte iónico con la etiopatogenia de la HTA esencial. La existencia de un mecanismo de intercambio de Na^+ por Ca^{2+} es bien conocida. Como ya hemos comentado, el Intercambiador $\text{Na}^+\text{-Ca}^{2+}$, aunque no lo poseen los hematíes humanos⁹³, ha sido caracterizado en células directamente relacionadas con el control de la presión arterial, co-

mo pueden ser las neuronas noradrenérgicas, las fibras musculares lisas vasculares o las células de los túbulos renales^{94,95}. Según Blaustein^{37,95}, este mecanismo puede jugar un papel relevante en la patogenia de la HTA esencial (figura 3). El aumento del Na^+ intracelular en las fibras musculares lisas arteriales y neuronas noradrenérgicas puede dar lugar a: 1) Despolarización de la membrana citoplasmática y apertura de los canales de Ca^{2+} potencial-dependientes. 2) Aumento de la recaptación de noradrenalina en las terminaciones noradrenérgicas presinápticas por parte del Cotransporte $\text{Na}^+\text{-Noradrenalina}$, con la consiguiente apertura de los canales de Ca^{2+} receptor-dependientes. 3) Aumento de la entrada de Ca^{2+} por el Intercambiador $\text{Na}^+\text{-Ca}^{2+}$. La consecuencia final en todos los supuestos sería la entrada de Ca^{2+} y el consiguiente aumento de su concentración libre citosólica. La de-

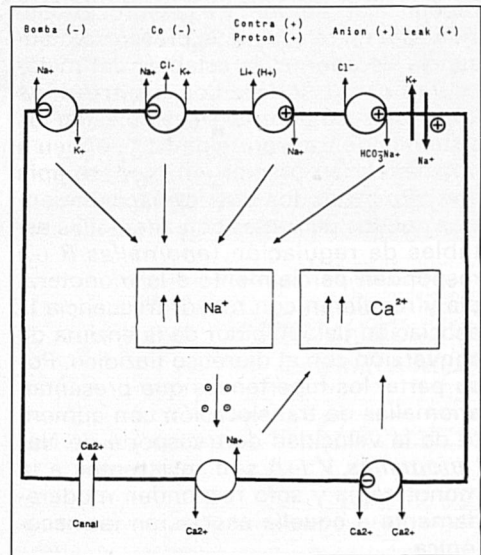


Figura 3. Relaciones entre los sistemas de transporte de Na^+ y de Ca^{2+} . El aumento en el contenido intracelular de Na^+ secundario a la existencia de defectos estables en sus sistemas de transporte transmembranario (anomalías « Na^+ Bomba (-)», «Co (-)», «Contra (+)», «Proton (+)», «Anion (+)» y «Leak (+)») es capaz de inhibir la extrusión normal de Ca^{2+} promovida por el Intercambiador $\text{Na}^+\text{-Ca}^{2+}$, con lo que se produce un aumento en el contenido de Ca^{2+} libre citosólico. Por su parte un defecto de regulación de la ATPasa $\text{Ca}^{2+}\text{-Mg}^{2+}$ como la anomalía « Ca^{2+} Bomba (-)» (esquina inferior derecha) podría provocar el mismo resultado final.

mostración de una correlación directa entre el contenido de Ca^{2+} plaquetario y la presión arterial ²⁵ supone un firme soporte a la hipótesis de Blaustein.

Consideraciones finales

Con independencia de la implicación de las diferentes anomalías del transporte de sodio y calcio en la etiopatogenia de la hipertensión arterial, así como con las particulares manifestaciones clínicas, bioquímicas y hormonales de algunos de los subgrupos de hipertensos caracterizados por alguno de estos defectos, la perspectiva de que puedan servir como predictores de la eficacia de la respuesta terapéutica es particularmente atractiva. En este sentido existen algunas aportaciones recientes que sugieren tal posibilidad y estimulan la investigación de este aspecto concreto. El grupo de Garay ⁹⁶ ha demostrado que la respuesta terapéutica al captopril y a la hidroclorotiazida está en relación a la presencia o ausencia de anomalías estables del metabolismo del sodio. Los hipertensos esenciales sin anomalías estables de los sistemas de transporte de Na^+ tienden a normalizar su presión en monoterapia con alguno de los dos fármacos, mientras que los pacientes con anomalías estables de regulación (*anomalías R (-)*) responden parcialmente a la monoterapia y requieren con mayor frecuencia la asociación del inhibidor de la enzima de conversión con el diurético tiazídico. Por su parte, los hipertensos que presentan anomalías de translocación con aumento de la velocidad de transporte de Na^+ (*anomalías V (+)*) son resistentes a la monoterapia y sólo responden moderadamente a aquella asociación farmacológica.

Al estudiar la respuesta a la cicletanina, el mismo grupo anterior ⁹⁷ ha podido constatar una superior eficacia antihipertensiva entre los hipertensos con anomalías eritrocitarias estables de regulación (*anomalías estables R (-)*) cuando se comparan con los pacientes afectados de anomalías estables de translocación con aumento de la velocidad de transporte de Na^+ (*anomalías estables V (+)*).

Sanchez et al. ⁹⁸ han observado recientemente que el tratamiento con enalapril de un grupo de hipertensos esenciales caracterizado por una anomalía estable de regulación del Cotransporte $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-Cl}^-$ (*anomalía estable Co(-) R(-)*) induce un aumento de la actividad de este sistema y de la Bomba de sodio, al tiempo que reduce el contenido intraeritrocitario de Na^+ y las cifras de presión arterial. Por tanto, se puede especular que en los hipertensos con anomalías estables de regulación del sodio intracelular (*anomalía Na^+ Bomba(-) R(-)* y *anomalía Co(-) R(-)*), el tratamiento con enalapril puede inducir anomalías compensadoras (*anomalía Na^+ Bomba(+)* *V(+)* y *anomalía Co(+)* *V(+)*) capaces de contrabalancear la anomalía primitiva y normalizar el contenido iónico intracelular y las cifras de presión arterial.

Se ha sugerido también que la inhibición del Intercambiador $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ Na^+ -dependiente por la xipamida, un diurético de reconocido efecto antihipertensivo, podría ser el mecanismo farmacológico responsable del descenso de las cifras de presión ⁹⁹. En este contexto, la xipamida podría ser la droga de elección en los hipertensos caracterizados por anomalías de este Intercambiador (*anomalía estable Anion(+)* *V(+)*).

Aunque se trata de resultados preliminares que deben ser confirmados por otros grupos, los datos actuales permiten sugerir que la sensibilidad de los hipertensos a los distintos fármacos hipotensores puede ser predecible por técnicas de laboratorio. Cabe esperar que en los albores del siglo XXI podamos disponer de pruebas sencillas de laboratorio que, utilizando modelos celulares accesibles en la clínica diaria, definan el tipo y cuantía de las anomalías de transporte iónico transmembranario. Ello debe facilitar no sólo la inclusión de estos pacientes en diagnósticos clínicos concretos de «hipertensión arterial secundaria a la anomalía...», sino también la individualización del tratamiento antihipertensivo.

Bibliografia

1. Beard TC. A salt-hypertension hypothesis. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 16 (suppl 7): 35-38.
2. Blackburn H, Prineas R. Diet and hypertension: anthropology, epidemiology and public health implications. In: Paoletti R ed. *Progress in biochemical pharmacology*, vol 9. Basel: Karger, 1983: 31-79.
3. Ambard L, Beaujard E. Causes de l'hypertension artérielle. *Arch Gen Med* 1904; 1: 520-533.
4. Page LB. Epidemiologic evidence on the etiology of human hypertension and its possible prevention. *Am Heart J* 1976; 91: 527-534.
5. Hunt JC. Sodium intake and hypertension: a cause for concern. *Ann Intern Med* 1983; 98: 724-728.
6. Intersalt Cooperative Research Group. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. *Br Med J* 1988; 297: 319-328.
7. Grollman A, Harrison TR, Williams JR. Effect of various sterol derivatives on blood pressure of rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1940; 69: 149-155.
8. Dahl LK. Effects of chronic excess salt feeding. Induction of self-sustained hypertension in rats. *J Exp Med* 1961; 114: 231-236.
9. Medical Research Council. The rice diet in the treatment of hypertension. *Lancet* 1950; 2: 509-513.
10. Hatch FT, Wertheim AR, Eurman GH, et al. Effects of diet in essential hypertension. III. Alterations in sodium chloride, protein and fat intake. *Am J Med* 1954; 17: 499-513.
11. Morgan TO, Myers JB. Hypertension treated by sodium restriction. *Med J Aust* 1981; 2: 396-397.
12. Luft FC, Miller JZ, Weinberger MH, Christian JC, Skrabal F. Genetic influences on the response to dietary salt reduction, acute salt loading or salt depletion in humans. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988; 12 (suppl 13): 549-555.
13. Schroeder HA. Relation between mortality from cardiovascular disease and treated water supplies: variations in states and 163 largest municipalities of the United States. *JAMA* 1960; 172: 1902-1908.
14. Stitt FW, Crawford MD, Clayton DG, Morris JN. Clinical and biochemical indicators of cardiovascular disease among men living in hard and soft water areas. *Lancet* 1973; 1: 122-126.
15. Neri LC, Johansen HL. Water hardness and cardiovascular mortality. *Ann NY Acad Sci* 1978; 304: 203-219.
16. McCarron DA, Morris CD, Henry HJ, Stanton JL. Blood pressure and nutrient intake in the United States. *Science* 1984; 224: 1392-1398.
17. Harlan WR, Hull AL, Schomouder RL, Landis JR, Thompson FE, Larkin FA. Blood pressure and nutrition in adults. *Am J Epidemiol* 1984; 120: 17-28.
18. McCarron DA. Is calcium more important than sodium in the pathogenesis of essential hypertension? *Hypertension* 1985; 7: 607-627.
19. McCarron DA, Pingree PA, Rubin RJ, Gaucher SM, Molitch M, Krutzyk S. Enhanced parathyroid function in essential hypertension: a homeostatic response to a urinary calcium leak. *Hypertension* 1980; 2: 162-168.
20. McCarron DA, Morris CD, Cole C. Dietary calcium in human hypertension. *Science* 1982; 217: 267-269.
21. Ackley S, Barret-Connor E, Suarez L. Dairy products, calcium and blood pressure. *Am J Clin Nutr* 1983; 38: 457-461.
22. García-Palmieri MR, Costas R, Cruz-Vidal M, Sorlie PD, Tillotson J, Havlik RJ. Milk consumption, calcium intake and decreased hypertension in Puerto Rico: Puerto Rico Heart Health Program Study. *Hypertension* 1984; 6: 322-328.
23. McCarron DA. Low serum concentrations of ionized calcium in patients with hypertension. *N Engl J Med* 1982; 307: 226-228.
24. Resnick LM, Laragh JH, Sealey JE, Alderman MH. Divalent cations in essential hypertension: relations between serum ionized calcium, magnesium and plasma renin activity. *N Engl J Med* 1983; 309: 888-891.
25. Erne P, Bolli P, Burgisser E, Buhler FR. Correlation of platelet calcium with blood pressure. Effect of the antihypertensive therapy. *N Engl J Med* 1984; 310: 1084-1088.
26. Strazzullo P, Nunziata V, Cirillo M, Giannastasio R, Mancini M. Abnormalities of calcium metabolism in essential hypertension. *Clin Sci* 1983; 65: 359-363.
27. Ljunghall S, Hedstrands H. Serum phosphate is inversely related to blood pressure. *Br Med J* 1977; 1: 553-554.
28. Daniels J, Goodman AD. Hypertension and hyperparathyroidism: inverse relation of serum phosphate levels and blood pressure. *Am J Med* 1983; 73: 17-23.
29. Kesteloot H, Geboers J. Calcium and blood pressure. *Lancet* 1982; 1: 813-815.
30. McCarron DA, Morris CD. Oral Ca^{2+} in mild to moderate hypertension: a randomized, placebo-controlled trial. *Clin Res* 1984; 32: 335A.
31. Tobian L, Binion JT. Tissue cations and water in arterial hypertension. *Circulation* 1952; 5: 754-758.
32. Garay RP. Na^+ transport, natriuretic hormones and primary hypertension. *J Hypertension* 1986; 4 (Suppl 5): S216-S218.
33. Garay R, Rosati C, Meyer P. Na^+ transport in primary hypertension. *Ann NY Acad Sci* 1986; 488: 187-195.
34. Garay RP, Dagher G. Erythrocyte Na^+ and K^+ transport systems in essential hypertension. In: Zumkley H, Losse H, eds. *Intracellular electrolytes and arterial hypertension*. Stuttgart, Georg Thieme Verlag 1980; 69-76.
35. Frelin C, Vigne P, Lazdunski M. The role of the $\text{Na}^+\text{-H}^+$ exchange system in cardiac cells in relation to the control of the internal Na^+ concentration. *J Biol Chem* 1984; 259: 8880-8885.
36. Gunn RB, Fröhlich O, King PA, Shoemaker DG. Anion transport. In: Agre P and Parker JC Eds. *Red blood cell membranes. Structure. Function. Clinical implications*. Marcel Dekker, New York. 1989; 563.
37. Blaustein MP. Sodium/calcium exchange and the control of contractility in cardiac muscle and vascular smooth muscle. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988; 12(Suppl 5): s56-s68.
38. Nicholls DG. The regulation of extramitochondrial free calcium ion concentration by rat liver mitochondria. *Biochem J* 1978; 176: 511-522.
39. Chapman RA. Excitation-contraction coupling in cardiac muscle. *Prog Biophys Mol Biol* 1979; 35: 1-52.
40. Rasmussen H. The calcium messenger system (First of two parts). *N Engl J Med* 1986; 314: 1094-1101.
41. Rasmussen H. The calcium messenger system (Second of two parts). *N Engl J Med* 1986; 314: 1164-1170.
42. Carafoli E. Intracellular calcium homeostasis. *Ann Rev Biochem* 1987; 56: 395-433.

43. Reuter H, Seitz N. The dependence of calcium efflux from cardiac muscle on temperature and the external ion composition. *J Physiol* 1968; 195: 451-470.
44. Carafoli E. The transport of calcium across the inner membrane of mitochondrial. En: Carafoli E, ed. *Membrane transport of calcium*. London, Academic Press 1982; 109-139.
45. Siegel PKS, Cragoe EJ, Trumble MJ, Kaczorowski GJ. Inhibition of $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchange in membrane vesicles and papillary muscle preparations from Guinea pig hearts by analogs of amiloride. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984; 81: 3238-3242.
46. Losse H, Wehmeyer H, Wessels F. Der Wasser- und Elektrolytgehalt von Erythrocyten bei arterieller Hypertonie. *Klin Wochenschr* 1960; 38: 393-395.
47. Wessels FG, Junge-Hulsing G, Losse M. Untersuchungen zur Natrium permeabilität der Erythrozyten bei Hypertonikern und Normotonikern mit familiärer Hochdruckbelastung. *Z Kreislauff* 1967; 56: 374-380.
48. Clegg G, Davidson C, Morgan DB. The heterogeneity of essential hypertension. Relation between lithium efflux and sodium content of erythrocytes and a family history of hypertension. *Lancet* 1982; 2: 891-894.
49. Losse H, Zidek W, Zumkley H, Wessels F, Vetter H. Intracellular Na^+ as a genetic marker of essential hypertension. *Clin Exp Hypertens* 1981; 3: 627-640.
50. Postnov YV, Orlov SN, Gulak P, Schevchenko AS. Altered permeability of the erythrocyte membrane for sodium, potassium in spontaneously hypertensive rats. *Pflügers Arch* 1976; 365: 257-265.
51. Gudmundsson O, Herlitz H, Jonsson O, Hedner T, Andersson O, Berglund G. Blood pressure and intra-erythrocyte sodium during normal and high salt intake in middle-aged men: relationship to family history of hypertension, and neurogenic and hormonal variables. *Clin Sci* 1984; 66: 427-433.
52. Garay RP, Nazaret C. Na^+ leak in erythrocytes from essential hypertensive patients. *Clin Sci* 1985; 69: 613-624.
53. Wessels F, Zumkley H. New aspects concerning the ^{22}Na influx into red cells in essential hypertension. *Klin Wochenschr* 1985; 63 (Suppl III): 38-41.
54. De la Sierra A, Coca A, Aguilera MT, Urbano-Márquez A. Abnormal sodium leak in erythrocytes from a group of essential hypertensive patients. *Klin Wochenschr* 1989; 67: 31-37.
55. Hamlyn JM, Blaustein MP, Bova S, DuCharme DW, Harris DW, Mandel F, Mathews WR, Ludens JH. Identification and characterization of a ouabain-like compound from human plasma. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 1991; 88: 6259-6263.
56. Diez J, Hannaert P, Garay R. A kinetic study of the Na^+/K^+ -pump in erythrocytes from essential hypertensive patients. *Am J Physiol* 1987; 252: H1-H6.
57. De la Sierra A, Coca A, Aguilera MT, Urbano-Márquez A. Abnormal Na^+/K^+ ATPase kinetics in a subset of essential hypertensive patients. *Eur J Clin Invest* 1988; 18: 337-342.
58. Garay RP, Meyer P. A new test showing abnormal net Na^+ and K^+ fluxes in erythrocytes of essential hypertensive patients. *Lancet* 1979; 1: 349-353.
59. Garay RP, Dagher G, Pernollet MG, Devynck MA, Meyer P. Inherited defect in a Na^+ , K^+ -co-transport system in erythrocytes from essential hypertensive patients. *Nature* 1980; 284: 281-283.
60. Tuck ML, Gross C, Maxwell MH, Brickman AS, Krasnoshtein G, Mayes D. Erythrocyte Na^+ , K^+ co-transport and Na^+ , K^+ pump in black and caucasian hypertensive patients. *Hypertension* 1984; 6: 536-544.
61. Garay RP, Nazaret C, Dagher G, Bertrand E, Meyer P. A genetic approach to the geography of hypertension: examination of Na^+/K^+ cotransport in Ivory Coast africans. *Clin Exp Hypertens* 1981; 3: 861-870.
62. Garay RP, Nazaret C, Hannaert P, Price M. Abnormal Na^+ , K^+ cotransport function in a group of patients with essential hypertension. *Eur J Clin Invest* 1983; 13: 311-320.
63. De la Sierra A, Coca A, Aguilera MT, Urbano-Márquez A. Outward Na^+/K^+ cotransport function in erythrocytes from essential hypertensives. *J Hum Hypertens* 1989; 3: 1-8.
64. Canessa M, Adragna N, Solomon HS, Connolly TM, Tosteson DC. Increased sodium-lithium countertransport in red cells of patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1980; 302: 772-776.
65. Canessa M, Bize I, Solomon H, et al. Na countertransport and cotransport in human red cells: function, dysfunction and genes in essential hypertension. *Clin Exp Hypertens* 1981; 3: 783-795.
66. Smith JB, Ash KO, Hunt SC, et al. Three red cell sodium transport systems in hypertensive and normotensive Utah adults. *Hypertension* 1984; 6: 159-166.
67. Trevisan M, Ostrow D, Cooper R, et al. Abnormal red blood cell ion transport and hypertension. The people's gas company study. *Hypertension* 1983; 5: 363-367.
68. Brugnara C, Corrocher R, Foroni L, Steinmayr L, Bonfanti F, De Sandre G. Lithium-sodium countertransport in erythrocytes of normal and hypertensive subjects. Relationship with age and plasma renin activity. *Hypertension* 1983; 5: 529-534.
69. Cooper R, Trevisan M, Ostrow D, Sempes C, Stamler J. Blood pressure and sodium-lithium countertransport: findings in population-based surveys. *J Hypertens* 1984; 2: 467-471.
70. Woods JW, Falk RJ, Pittman AW, Klemmer PJ, Watson BS, Nambodiri K. Increased red-cell sodium-lithium countertransport in normotensive sons of hypertensive parents. *N Engl J Med* 1982; 306: 593-595.
71. Canessa M, Spalvins A, Adragna N, Falkner B. Red cell sodium countertransport in normotensive and hypertensive blacks. *Hypertension* 1984; 6: 344-351.
72. Canessa M. The polymorphism of red cell Na and K transport in essential hypertension: findings, controversies, and perspectives. *Prog Clin Biol Res* 1984; 159: 293-315.
73. De la Sierra A, Coca A, Aguilera MT, Urbano-Márquez A. Na^+/Li^+ countertransport in essential hypertension. *J Hypertens* 1988; 6: 931-937.
74. De la Sierra A, Coca A, Aguilera MT, Ingelmo M, Urbano-Márquez A. Clinical profiles and erythrocyte Na^+ transport of four major types of essential hypertension in Spain. *Kidney Int* 1989; 36: 114-119.
75. Livne H, Balfe JW, Veitch R, Márquez-Julio A, Grinstein S, Rothstein A. Increased platelet Na^+/H^+ exchange rates in essential hypertension: application of a novel test. *Lancet* 1987; i: 533-536.
76. Schmodder RL, Weder AB. Platelet sodium-proton exchange is increased in essential hypertension. *J Hypertens* 1989; 7: 325-330.
77. Canessa M, Morgan K, Goldsizer R, Moore TJ, Spalvins A. Kinetic abnormalities of the red blood cell sodium-proton exchange in hypertensive patients. *Hypertension* 1991; 17: 340-348.

78. De la Sierra A, Coca A, Paré JC, et al. Clinical profiles of essential hypertensives based on their ion transport abnormalities: preliminary results. *J Hypertens* 1991; (in press).
79. Orlov SN, Postnov IY, Pokudin NI, Kurharenko VY, Postnov YV. Na⁺-H⁺ exchange and other ion-transport systems in erythrocytes of essential hypertensives and spontaneously hypertensive rats: a comparative analysis. *J Hypertens* 1989; 7: 781-788.
80. Esparza N. Estudio de la actividad de los mecanismos reguladores del pH intracelular en eritrocitos de sujetos sanos. Influencia de la historia familiar de hipertensión arterial. Tesis Doctoral. Universidad de Navarra. Pamplona, 1991; 1-214.
81. Díez J, Arrázola A, Castiella J, Iñigo B, Cía P. Increased activity of the Na⁺-dependent Cl⁻/HCO₃⁻ anion exchanger. A new abnormality of red blood cell Na⁺ transport in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1991; 4: 95A.
82. Díez J, Arrázola A, Castiella J, Iñigo B, Cía P. Increased activity of the Na⁺-dependent Cl⁻/HCO₃⁻ anion exchanger in red cells of patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1991 (in press).
83. Zidek W, Vetter H, Dorst KG, Zunkley H, Losse H. Intracellular Na⁺ and Ca²⁺ activities in essential hypertension. *Clin Sci* 1982; 63: 41S-43S.
84. Oshima T, Matsuura H, Kido K, et al. Abnormalities in intralymphocytic sodium and free calcium in essential hypertension: relation to plasma renin activity. *J Hypertens* 1986; 4 (Suppl 6): S334-S336.
85. Postnov YV, Orlov SN, Shevchenko A, Alder AM. Altered sodium permeability, calcium binding and Na K ATPase activity in red blood cell membrane in essential hypertension. *Pflugers Arch* 1977; 371: 268-269.
86. Postnov YV, Orlov SN, Pokudin NI. Decrease of calcium binding by the red blood cell membrane in spontaneously hypertensive rats and in essential hypertension. *Pflugers Arch* 1979; 379: 191-195.
87. Postnov YV, Orlov SN. Calmodulin-dependent Ca²⁺ transport across plasma membranes in primary hypertension. *J Hypertens* 1983; 1 (Suppl 2): 9-10.
88. Vezzoli G, Elli AA, Tripodi G, Bianchi G, Carafoli E. Calcium ATPase in erythrocytes of spontaneously hypertensive rats of the Milan strain. *J Hypertens* 1985; 3: 645-648.
89. Vincenzi FF, Morris CD, Kinsel LB, Kenny M, McCarron DA. Decreased calcium pump adenosine triphosphatase in red blood cells of hypertensive subjects. *Hypertension* 1986; 8: 1058-1066.
90. De la Sierra A, Hannaert PA, Senn N, Ollivier JP, Garay RP. Kinetic study of the Ca²⁺ pump in erythrocytes from essential hypertensive patients. *J Hypertens* 1990; 8: 285-293.
91. Garay R. Typology of Na⁺ transport abnormalities in erythrocytes from essential hypertensive patients. A first step towards the diagnosis and specific treatment of different forms of primary hypertension. *Cardiovasc Drug Ther* 1990; 4: 373-378.
92. DeWardener HE, Clarkson EM. Concept of natriuretic hormone. *Physiol Rev* 1985; 65: 658-759.
93. Schatzmann HJ. The plasma membrane calcium pump of erythrocytes and other animal cells. En: Carafoli E, ed. *Membrane transport of calcium*. London, Academic Press 1982; 41-108.
94. Reuter H, Blaustein MP, Hausler G. Na-Ca exchange and tension development in arterial smooth muscle. *Phil Trans R Soc Lond* 1973; 265: 87-94.
95. Blaustein MP. Sodium ions, calcium ions, blood pressure regulation and hypertension: a reassessment and a hypothesis. *Am J Physiol* 1977; 232: C165-C173.
96. Senn N, Ollivier JP, Abitbol JP, Garay R. Effect antihypertenseur du captopril, de l'hydrochlorotiazide, seuls ou en association, chez différentes catégories de malades hypertendus essentiels. *Arch Malad Coeur et Vaisseaux* 1988; 81 (Suppl HTA): 155-158.
97. Garay R, Nazaret C, Hannaert P, Deschamps de Paillette E, Juin G, Braquet P. Correlation between blood pressure and stimulation of K⁺ fluxes in essential hypertensive patients treated for two years with Cilectanine. *J Hypertension* 1986; 4 (Suppl 5): S208-S209.
98. Sánchez RA, Giménez MI, Gilbert BH, Giannone C, Marco E, Ramírez A. Recovery of erythrocyte Na⁺-K⁺-Cl⁻ cotransport activity by enalapril. *Hypertension* 1991; 17: 334-339.
99. Díez J. Diuretics and transmembrane ionic exchanges: structure-activity relations and clinical applications. *Am J Cardiol* 1990; 65: 55H.

Correspondencia:

Dr. A. Coca

Servicio de Medicina Interna General

Hospital Clínico

Villarroel 170,

08036-Barcelona